

Esther Stenau  
Dr. sc. hum.

## **Computer-assistierte Laparoskopie mit fluoreszierenden Markern**

Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktormutter: Prof. Dr. Lena Maier-Hein

In der Medizin und insbesondere in der Urologie werden minimalinvasive laparoskopische Eingriffe immer häufiger durchgeführt, da sie schonender für die Patientinnen und Patienten sind. Durch die Verwendung eines Laparoscops wird die Orientierung und Navigation der chirurgischen Instrumente jedoch erschwert, da kein direkter Blick auf die Operationsszene möglich und das Sichtfeld eingeschränkt ist. Außerdem entfällt der Tastsinn. Die Lage relevanter Strukturen muss von den präoperativen Daten durch Erfahrung und Vorstellungskraft der Chirurgen und Chirurgen auf das Laparoskopbild übertragen werden. Durch Methoden der erweiterten Realität (Augmented Reality, AR) können zusätzlich präoperative Daten im Laparoskopbild eingeblendet werden. Somit wird die intraoperative Orientierung erleichtert. Dazu muss eine geometrische Transformation zwischen den präoperativen Daten und dem Laparoskopbild gefunden werden – dieser Vorgang wird als Registrierung der Daten bezeichnet. In der Laparoskopie werden AR-Systeme allerdings noch nicht im klinischen Alltag eingesetzt, da bislang alle Ansätze zur intraoperativen Registrierung in der Laparoskopie nur sehr aufwändig in den Arbeitsablauf zu integrieren sind, die Ergebnisse nicht in Echtzeit angezeigt werden können oder die Registrierung während einer Operation nur unzuverlässig funktioniert.

Das Ziel dieser Doktorarbeit war die Entwicklung eines Ansatzes zur robusten intraoperativen Registrierung in der Laparoskopie. Dazu wurde erstmalig ein auf nahinfraroter (NIR) Fluoreszenz basierendes Registrierungsverfahren entwickelt und angewandt. Dieser neue Ansatz ist deutlich robuster bei Verdeckung durch Rauch, Blut und Gewebe, ist echtzeitfähig und bietet zusätzlich die Chance auf eine sehr einfache Integration in den medizinischen Arbeitsablauf. Umsetzungsmöglichkeiten dieses neuen Konzepts wurden sowohl für die partielle Nephrektomie als auch für die Prostatektomie untersucht.

Für die partielle Nephrektomie wurden fluoreszierende Marker aus Indocyaningrün (ICG) und einem Kontrastmittel für die Computertomografie (CT) entwickelt, die auf einem Organ mit einem Gewebeklebstoff angebracht und deren Positionen relativ zu den Organen durch CT-Aufnahmen bestimmt werden können. Durch eine 2D/3D-Registrierung können so die CT-Daten im Laparoskopbild eingeblendet werden.

In mehreren Ex-vivo-Versuchen wurde die Machbarkeit und Genauigkeit des Registrierungsverfahrens mit diesen Markern gezeigt. Die Marker sind durch ihr NIR Fluoreszenzsignal herkömmlichen Nadelmarkern zur Registrierung deutlich überlegen, wenn diese von Rauch, Blut oder Gewebe verdeckt sind. Mit Nadelmarkern konnten beispielsweise bei Verdeckung durch Rauch nur 83% der Laparoskopbilder erfolgreich registriert werden, unter Blut konnten sie nur in bis zu 5% der Fälle und bei Verdeckung durch Gewebe konnten die Nadelmarker gar nicht detektiert werden. Bei Verwendung von fluoreszierenden Markern stieg dieser Anteil je nach Stärke der Verdeckung auf mindestens 88% bei Verdeckung durch Blut, 93% bei Verdeckung durch Gewebe und er betrug immer 100%, wenn sich Rauch im Sichtfeld des Laparoscops befand.

Des Weiteren wurde die Anordnung der Marker in Computersimulationen untersucht, um den Einfluss der Markerpositionen zueinander und relativ zum Laparoskop zu analysieren. Es stellte sich heraus, dass für eine erfolgreiche Registrierung ein Mindestabstand vom Laparoskop zu den Markern eingehalten werden sollte.

In Tierversuchen wurden erstmals fluoreszierende Marker zur Registrierung in vivo eingesetzt und die Robustheit dieser Marker gezeigt. Der Registrierungsfehler betrug im Durchschnitt nur 3 bis 12 Pixel, auch das überlagerte CT-Bild passte sehr gut zum dazugehörigen Laparoskopbild. Dabei zeigte sich, dass sich die Marker sehr gut zur Registrierung eignen und auch gegenüber Kamerabewegungen und Verdeckung durch Rauch, Blut oder Gewebe robust sind.

Für die Prostataktomie wurde ein Ansatz entwickelt, bei dem eine fluoreszierende Variante des Farbstoffes  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 verwendet werden soll, die an den PSMA-Rezeptor bindet und dadurch in stark erhöhter Konzentration in Prostatakrebszellen vorkommt. So können unter anderem auch von Prostatakrebszellen befallene Lymphknoten mittels Fluoreszenz sichtbar gemacht und zur Registrierung genutzt werden. Die Herausforderungen und Anforderungen an dieses Konzept für die klinische Umsetzung wurden ausführlich diskutiert: Es sollte sich ohne großen Mehraufwand in den klinischen Arbeitsablauf integrieren lassen und kann zusätzlich die Strahlenbelastung für das medizinische Personal im Vergleich zu anderen Methoden reduzieren.

Beide Anwendungen, die in dieser Doktorarbeit vorgestellt wurden, haben ein großes Potenzial für eine klinische Anwendung. Es gibt allerdings noch Hürden, die bis zum klinischen Transfer überwunden werden müssen, wie beispielsweise die Zulassung der Marker, das Anpassen der Registrierungssoftware an die Verteilung der befallenen Lymphknoten im Patienten oder die Berücksichtigung von Deformierungen.

Bei den Ex- und In-vivo-Anwendungen zeigte sich, dass sich das vorgestellte Konzept basierend auf fluoreszierenden Markern für eine akkurate intraoperative Registrierung in Echtzeit eignet und dieses Verfahren wegen der erhöhten Robustheit durch NIR Fluoreszenz die Nachteile von herkömmlichen Registrierungsmethoden überwindet. Der nächste wichtige Schritt ist nun die Zulassung eines geeigneten Markers, damit dieses System an Patientinnen und Patienten eingesetzt werden kann und dadurch die intraoperative Orientierung und die Identifizierung relevanter Strukturen im Laparoskopbild erleichtert wird. So bietet sich die Chance, laparoskopische Einsätze für den Chirurgen oder die Chirurgin einfacher zu gestalten und gleichzeitig die Heilungschancen der Patientinnen und Patienten zu verbessern.